

## 別記様式第 6 号（第 16 条第 3 項、第 25 条第 3 項関係）

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	坂根 寛晃
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Biological effects of low-dose chest CT on chromosomal DNA （低線量胸部 CT の染色体 DNA への生物学的影響）			
論文審査担当者			
主 査	教授 松浦 伸也	印	
審査委員	教授 保田 浩志		
審査委員	講師 藤高 一慶		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>肺がんによる死亡は悪性新生物による死亡の中で最も多く、肺がんの死亡率減少にむけて早期発見および治療が重要である。低線量胸部 CT を用いた肺がん検診の有用性を検討した無作為化比較対照試験である National Lung Screening Trial (NLST) では、胸部単純 X 線写真による肺がん検診群と比較して有意な死亡率減少が認められた。しかしながら、低線量胸部 CT 撮影には放射線被ばくを伴うため、放射線による健康被害、特に発がんのリスクを無視することはできない。近年、DNA 二本鎖切断の高感度なマーカーである <math>\gamma</math>-H2AX や生物学的線量測定法の reference standard である染色体異常頻度の計測を用いて CT 検査などの低線量被ばくの影響が調査されており、診断目的で利用されるレベルの放射線被ばくにおいても DNA 損傷がもたらされることが示されてきた。これまでのところ低線量胸部 CT 撮影の生物学的影響は明らかにされておらず、今回、低線量胸部 CT 撮影により末梢血リンパ球に引き起こされる DNA 損傷の程度を通常線量胸部 CT と比較し検討した。</p> <p>2016 年 3 月から 2018 年 6 月にかけて、呼吸器外科外来を受診し胸部単純 CT 検査が予定された 519 名の無症状の外来患者が対象として検討され、18 歳未満、3 日以内の放射線検査、化学療法や放射線治療歴、白血病や悪性リンパ腫の既往がある人を除いた 209 名が前向きに登録された。このうち 107 名が低線量胸部 CT、102 名が通常線量胸部 CT による撮影を受けた。前者を低線量 CT 群、後者を通常線量 CT 群とした。CT 検査の直前と 15 分後に採血を実施した。また、2 群間の潜在的な特徴の違いの影響を除外するために、209 名のうち 63 名は 3 ヶ月以内にもう一方の撮影を行い、撮影前後で採血を実施した。CT 検査は 320 列 CT を用い、撮像条件は管電圧 120kV、回転時間 0.5 秒、検出器 80×0.5mm で、管電流は低線量 CT では 100 m A に固定、通常線量 CT では自動露出機構を使用した。得られた末梢血サンプルからリンパ球を分離した後、CT 検査により引き起こされた DNA 二本鎖切断数を定量するために抗 <math>\gamma</math>-H2AX 抗体を使用して免疫染色を行い、focus 数を計測した。また、DNA 二本鎖切断の修復エラーを定量するために、リンパ球を 48 時間の培養した後に、PNA (peptide nucleic acid) プローブを用いた FISH により不安定型染色体異常数を計測した。統計解析は、Wilcoxon signed-rank test を使用して CT 前後の DNA 損傷を比較した。</p> <p>209 人の内訳は 105 人が女性、104 人が男性で、平均年齢は 67（± 11）歳であった。低線量 CT 群と通常線量 CT 群では、男女比、年齢、体格に有意な差は認められなかった。CT 検査を受けた理由は、122 人が胸部手術後のフォローアップ、70 人が肺結節のフォローアップ、17 人がその他であった。実効線量は低線量 CT が 1.5mSv、通常線量 CT が 5.0mSv であった。低線量 CT 群では <math>\gamma</math>-H2AX foci 数（CT 前：0.15/cell、CT 後：0.17/cell）と染色体異常数（CT 前：6.7/1000 metaphases、CT 後：7.2/1000 metaphases）はともに、検査後に上昇を認めなかった（それぞれ <math>p = 0.45</math>、<math>p = 0.69</math>）。一方で、通常線量 CT 群では、<math>\gamma</math>-H2AX foci 数（CT 前：0.11/cell、CT 後：0.16/cell）と</p>			

染色体異常数 (CT 前 : 7.6/1000 metaphases、CT 後 : 9.7/1000 metaphases) はともに、検査後に有意な上昇を認めた (それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p = 0.003$ )。低線量 CT と通常線量 CT の両方の検査を受けた 63 人の内訳は 36 人が女性で、27 人が男性、平均年齢は 69 (±10) 歳であった。低線量 CT 前後では  $\gamma$ -H2AX foci 数と染色体異常数ともに検査後に上昇を認めなかったが (それぞれ  $p = 0.36$ 、 $p = 0.99$ )、通常線量 CT 前後では両者とも検査後に上昇を認めた (それぞれ  $p = 0.01$ 、 $p = 0.009$ )。

今回の研究では、低線量 CT 撮影では現在測定可能な範囲では DNA への影響は認められず、通常線量 CT 撮影と比較してその影響は小さいことが示唆された。過去の報告では、通常線量 CT 撮影によって染色体異常が増加すると報告されており、この点は今回の研究結果と矛盾しない。不安定型染色体異常が直接的に発がんに関与するわけではないが、疫学研究では不安定型染色体異常数と発がんリスクに関連があると報告されており、現状では LNT 仮説に基づき患者の被ばく線量を最小限に抑える必要があるように思われる。近年は被ばく低減技術が発達し、逐次近似画像再構成法を用いることで、画質を保ちながら胸部単純 CT の実効線量を 3.4mSv から 0.9mSv へ低下させることが可能と報告されている。したがって、放射線学的な観点および生物学的な観点の両方から、胸部 CT 撮影の線量低減の目標は 1.5mSv あたりに設定することが可能と思われる。結論として、通常線量 CT 撮影は DNA 二本鎖切断と染色体異常を増加させたが、同じ条件下で低線量 CT 撮影による増加は検出されず、低線量 CT 撮影の安全性が示唆された。

以上の結果から、本論文は、生物学的な見地より低線量 CT 検診の発がん等のリスクに関する新たな知見を明らかにしており、今後の肺がん CT 検診の発展に資するところが大きく臨床において高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が坂根寛晃に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。